

Otrzymano: 2005.12.20  
Zaakceptowano: 2006.01.12

## Application of contemporary imaging methods in diagnostics of mild cognitive impairment

### Zastosowanie współczesnych metod obrazowania w diagnostyce łagodnych zaburzeń poznawczych

Jerzy Walecki<sup>1</sup>, Agnieszka Pawłowska-Detko<sup>2</sup>, Tomasz Gabryelewicz<sup>3</sup>,  
Maria Barcikowska<sup>3</sup>, Krystyna Ignaciuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, Warszawa, Polska

<sup>2</sup> Zakład Diagnostyki Radiologicznej CSK MSWiA w Warszawie, Polska

<sup>3</sup> Zespół Badawczo-Leczniczy Chorób Zwyrodnieniowych CUN, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, Warszawa, Polska

Adres autora: Agnieszka Pawłowska-Detko, Zakład Diagnostyki Radiologicznej CSK MSWiA, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, e-mail: aggiepaw@poczta.onet.pl

## Summary

Mild cognitive impairment (MCI) is defined as a heterogeneous clinical syndrome associated with high risk of the development of dementia, especially Alzheimer disease (AD). Owing to the recent advances in understanding of the molecular phenomena underlying AD there is a chance of introducing effective therapy for this disease in the near future. Therefore, improvement of early diagnostics methods and finding the markers of AD progression, especially in the high risk population of patients with MCI becomes a crucial issue. From the clinical point of view, great expectations are associated with neuroradiologic methods, which are hoped to make it possible to find the markers of conversion from MCI to dementia and the markers of dementia progression in subjects at risk of the development of AD.

Growing interest in the problem of MCI diagnostics, reflected in numerous medical publications that have appeared during the recent few years, has prompted the authors to review and summarize the current knowledge concerning the application of modern neuroradiologic methods in the diagnostics of subjects with MCI.

**Key words:** mild cognitive impairment • Alzheimer's disease • medial temporal lobe atrophy • <sup>1</sup>H MRS • SPECT • PET • fMRI

**PDF file:** [http://www.polradiol.com/pub/pjr/vol\\_71/nr\\_1/8647.pdf](http://www.polradiol.com/pub/pjr/vol_71/nr_1/8647.pdf)

## Wstęp

Terminem łagodne zaburzenia poznawcze (ang. *Mild Cognitive Impairment* – MCI) określa się heterogenną pod względem klinicznym grupę zaburzeń funkcji poznawczych ze zwiększonym ryzykiem rozwoju otępienia, zwłaszcza choroby Alzheimera (ang. *Alzheimer's disease* – AD). Ciągłe nie ma pełnej zgody czy MCI jest samodzielną jednostką nozologiczną czy też heterogennym zespołem objawów klinicznych z wysokim ryzykiem rozwinięcia się otępienia.

Panuje natomiast zgodność poglądów, że łagodne zaburzenia poznawcze powinny być rozpoznawane, a pacjenci z MCI powinni być obserwowani pod kątem pogarszania się sprawności poznawczej i funkcjonalnej, prowadzącego do rozwoju demencji.

Wzrastające zainteresowanie problemem diagnostyki łagodnych zaburzeń poznawczych, znajdujące odbicie w licznych publikacjach medycznych z ostatnich kilku lat, przekonało autorów o konieczności usystematyzowania i podsumowania

obecnej wiedzy dotyczącej zastosowania współczesnych metod neuroradiologicznych w procesie diagnostycznym osób z MCI.

U większości osób starszych zaobserwować można związane z wiekiem „fizjologiczne” osłabienie pamięci. Kiedy deficyty w zakresie pamięci lub innych funkcji poznawczych przekraczają normę wieku i odpowiedniego poziomu wykształcenia, nie są jednak na tyle duże, żeby spełnić kryteria otępienia, rozpoznajemy łagodne zaburzenia poznawcze. Osoby z MCI zgłaszają istotne pogorszenie pamięci lub innych funkcji poznawczych i chociaż prosta codzienna aktywność (np. ubieranie się, mycie, jedzenie) nie jest zaburzona, to nieznacznie pogarsza się aktywność złożona (np. planowanie, analizowanie), a w konsekwencji obniża się jakość życia. Przy braku standaryzowanych kryteriów diagnostycznych najczęściej w rozpoznawaniu MCI stosuje się kryteria zaproponowane Mayo Clinic Group (Tabela 1). Łagodne zaburzenia poznawcze występują u 15–30% populacji osób powyżej 60-tego roku życia (otępienie u 8–11%) [1]. Większość badań wskazuje na związek rozpowszechnienia MCI ze starzeniem się.

Wcześniej termin MCI był zwykle używany do określenia przejściowego stanu pomiędzy normalnym funkcjonowaniem poznawczym i kliniczną fazą prawdopodobnej AD. Obecnie coraz częściej MCI rozpoznawane są jako samodzielna jednostka kliniczna, która jest znacznie bardziej różnorodna niż przedkliniczna faza AD. Heterogenna etiologia warunkuje występowanie wielu obrazów klinicznych MCI, w tym postaci o stabilnym przebiegu, postaci z progresją do AD, a także postaci odwracalnej. Amnestyczne łagodne zaburzenia poznawcze (ang. *aMCI* – *amnesic MCI*) przebiegają z zaburzeniem pojedynczej funkcji poznawczej – pamięci, uogólnione MCI z nieznacznie zaburzonymi wieloma funkcjami poznawczymi, wybiórcze MCI z zaburzoną pojedynczą funkcją poznawczą – inną niż pamięć. Wydaje się, że prawdziwa postać amnestyczna występuje zdecydowanie rzadziej niż uogólniona, w której stwierdza się zaburzenia kilku funkcji poznawczych.

Liczne badania wykazały, że u osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi występuje podwyższone ryzyko wystąpienia otępienia, zwłaszcza choroby Alzheimer’a [2]. Rocznie wśród 6–25% osób z MCI rozwija się otępienie (w odpowiedniej wiekowo populacji ogólnej od 0,2% do 3,9%). W badaniu epidemiologicznym Kawas i wsp. [3] ustalili średni czas konwersji MCI w chorobę Alzheimer’a na 4,4 lat. Potencjalnymi czynnikami ryzyka konwersji jest

nosicielstwo allelu APOE 4, zmniejszona objętość hipokampa, podeszły wiek, niski poziom wykształcenia i obecność zaburzeń psychomotorycznych [4–7].

Choroba Alzheimer’a jest najczęstszą przyczyną otępienia w Europie oraz w krajach Ameryki Północnej. Jest to schorzenie zwyrodnieniowe ośrodkowego układu nerwowego przejawiające się postępującym deficytem funkcji poznawczych, zwłaszcza pamięci. W badaniu neuropatologicznym charakterystyczną cechą AD są blaszki amyloidowe, zwyrodnienie neurofibrylarne oraz angiopatia kongofilna. Zmiany neuropatologiczne w AD, którym towarzyszy ubytek neuronów, szerzą się wg określonego schematu na poszczególne rejony kory mózgowej, w korelacji ze stadiem choroby. Najwcześniej zmiany stwierdzane są w obrębie struktur układu limbicznego w dolno-przyśrodkowych częściach płatów skroniowych (hipokamp, kora śródwęchowa). Następnie proces szerzy się na dalsze struktury układu limbicznego, a wreszcie zajmuje korę nową [8]. Uwzględnienie tej sekwencyjności zmian neuropatologicznych ma znaczenie dla poszukiwania markerów rozwoju i postępu choroby Alzheimer’a. Udowodniono, iż zmiany neuropatologiczne w tkance mózgowej pacjentów z AD mogą wyprzedzać nawet o 10 lat wystąpienie klinicznych objawów choroby oraz, że są obecne w mniejszym nasileniu u osób, u których występują łagodne zaburzenia poznawcze.

Obiecujące wyniki terapii genowej z wykorzystaniem techniki implantacji modyfikowanego NGF uzasadniają szczególne zainteresowanie wczesnym wykrywaniem choroby Alzheimer’a, gdyż podjęte na tym etapie leczenie może przynieść złagodzenie objawów lub też istotne zwolnienie dynamiki zmian. Wydaje się oczywiste, iż odpowiednio wczesne wyselekcjonowanie spośród pacjentów z MCI osób szczególnie zagrożonych wystąpieniem choroby Alzheimer’a, dałoby szansę na wdrożenie terapii i opóźnienie wystąpienia objawów otępienia. Stąd uzasadnione wydaje się poszukiwanie markerów zwiększonego ryzyka rozwoju demencji u tych pacjentów, a także obiektywnych metod wczesnej diagnostyki osób z MCI.

Spśród testów klinicznych najbardziej pomocna do różnicowania normy, MCI i AD jest ocena sprawności pamięci epizodycznej [9, 10]. Arnaiz i wsp. [11] wykazali, że obok pamięci epizodycznej wiarygodna dla różnicowania jest również ocena pamięci semantycznej, funkcji wzrokowo-przestrzennych i uwagi.

Wraz z rozwojem technik obrazowania wzrosło znaczenie metod radiologicznych w procesie diagnostycznym osób

**Table 1.** Diagnostic criteria of MCI (Mayo Clinic Group).

**Tabela 1.** Kryteria diagnostyczne MCI (wg Mayo Clinic Group).

- 
- Skargi na upośledzenie pamięci (wyrażane przez chorego lub osoby z jego otoczenia)
  - Prawidłowe globalne funkcjonowanie poznawcze
  - Niezaburzona codzienna aktywność życiowa
  - Obiektywne pogorszenie funkcji poznawczych, potwierdzone testami (odchylenia standardowe 1,5–2 poniżej wartości należnych dla wieku)
  - CDR = 0,5
  - Brak otępienia
-



z zaburzeniami funkcji poznawczych. Z klinicznego punktu widzenia z metodami neuroradiologicznymi wiąże się wielkie nadzieje na znalezienie markerów konwersji łagodnych zaburzeń poznawczych do otępienia oraz markerów rozwoju demencji u osób z grupy zwiększonego ryzyka rozwoju choroby Alzheimera (np. osoby z aMCI, nosiciele genów APOE).

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie możliwości anatomicznej, czynnościowej i biochemicznej oceny mózgowia u pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych, jakie niosą ze sobą współczesne metody obrazowania. Na podstawie dostępnych danych literaturowych oraz doświadczeń własnych autorów omówione zostanie zastosowanie i wartość kliniczna poszczególnych technik neuro-radiologicznych w diagnostyce osób z MCI.

### Badania morfologiczne

Podstawowe badania oceniające morfologię mózgowia to przede wszystkim tomografia komputerowa (TK) i rezonans magnetyczny (MR), przy czym rezonans magnetyczny charakteryzuje się wyższą rozdzielczością liniową pozwalającą na precyzyjne uwidocznienie struktur o niewielkich rozmiarach, dobre odróżnienie istoty szarej i białej oraz możliwością uzyskania przekrojów w płaszczyznach czołowych i strzałkowych (Rycina 1A i 1B). Od wielu lat metody te stanowią część przyjętego schematu wstępnej diagnostyki pacjentów z deficytami funkcji poznawczych.

### Rutynowe badanie TK lub MR

Morfologiczna ocena mózgowia, przy użyciu standardowych protokołów badania TK i/lub MR, odgrywa ważną rolę, już we wstępnym etapie procesu diagnostycznego, w wykluczeniu organicznych przyczyn stwierdzanych zaburzeń poznawczych (np. guzy, wodniaki, wodogłowia)

oraz naczyniopochodnego podłoża choroby. Badania te stanowią także podstawę do oceny stopnia, lokalizacji oraz progresji atrofik określonych rejonów mózgowia u osób z zaburzeniami funkcji poznawczych. Mimo wyższej rozdzielczości rezonansu magnetycznego, rolę badania przesiewowego, ze względu na niższe koszty i większą dostępność, pełni w codziennej praktyce tomografia komputerowa. U pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych dla lepszej oceny struktur płata skroniowego rutynowe badanie TK głowy wymaga modyfikacji pochylecia gantry do płaszczyzny podoczołowo-usznej (odchylenie o ok. 20° od standardowej płaszczyzny oczodołowo-usznej). Analogicznej modyfikacji w badaniu MR wymaga płaszczyzna poprzeczna ustalana równolegle do długiej osi płata skroniowego.

Najwcześniejszym objawem AD, podobnie jak w MCI, jest deficyt pamięci – co zgodnie z teorią anatomicznego podobieństwa tych dwóch jednostek – ma związek z zajęciem struktur związanych z procesami pamięciowymi (hipokamp, kora śródwęchowa). Zmiany mikroskopowe – t.j. zwyrodnienie i ubytek neuronów w tych strategicznych strukturach – przekładają się na makroskopowo stwierdzany zanik tych okolic. Cechą zaniku w badaniach obrazowych jest zmniejszenie objętości tkanek mózgowia i wtórne poszerzenie przylegających przestrzeni płynowych.

Wg aktualnych doniesień literaturowych, w diagnostyce MCI i choroby Alzheimera największą specyficzność, pośród pojedynczych pomiarów liniowych przypisuje się kątowej szerokości rogu skroniowego komory bocznej (Rycina 2) oraz minimalnej szerokości przyśrodkowej części płata skroniowego (Rycina 3) [12].

Opracowana przez Scheltens'a i wsp. [13] metoda subiektywnej oceny stopnia zaniku struktur przyśrodkowej części płatów skroniowych (ang. *Medial Temporal Lobe* – *MTL*), wykorzystująca przekroje czołowe badania MR, mimo zależności od doświadczenia lekarza opisującego,



Figure 1A. Coronal MR image (FLAIR sequence) at the level of hippocampus and parahippocampal gyrus in MCI patient.

Rycina 1A. Badanie MR (sekwencja FLAIR, płaszczyzna czołowa), na poziomie struktur hipokampa i zakrętu przyhipokampowego u pacjenta z MCI.

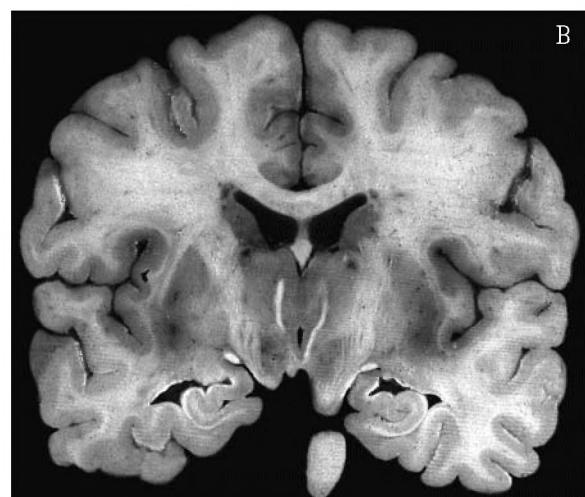


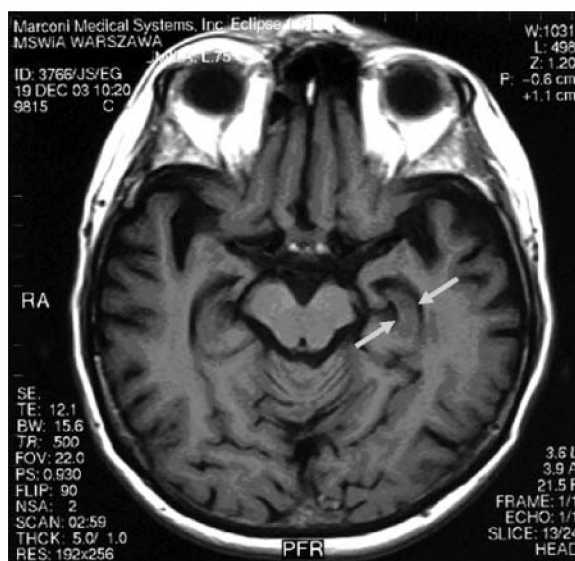
Figure 1B. Anatomical specimen of human brain showing MTL's structures.

Rycina 1B. Preparat anatomiczny mózgowia obrazujący struktury dolno-przyśrodkowej części płatów skroniowych.



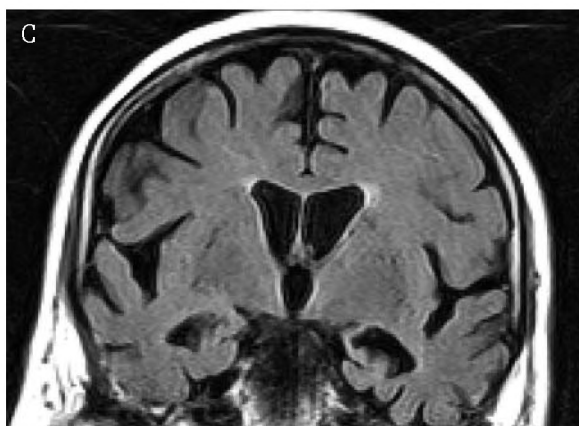
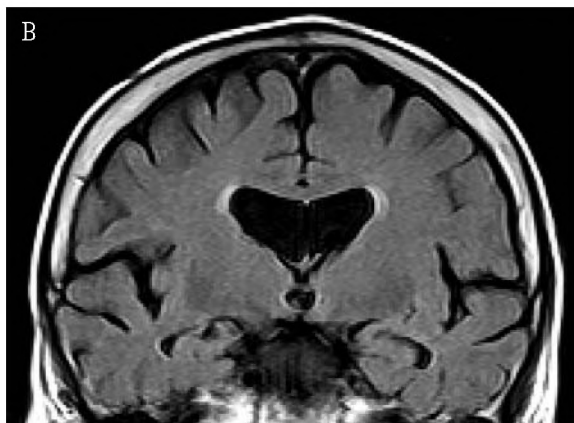
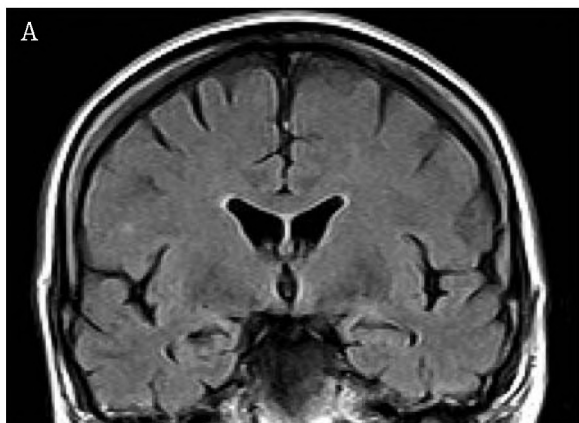
**Figure 2.** Radial width of the temporal horn (axial MR image).  
**Rycina 2.** Pomiar kątownej szerokości rogu skroniowego komory bocznej, badanie MR, płaszczyzna poprzeczna.

charakteryzuje się stosunkowo wysoką czułością i specyficznością (odpowiednio 81% i 67%) oraz wykazuje korelację z wynikami testu MMSE (ang. *Mini Mental State Examination*) [14, 15]. Stopień atrofii ocenia się w skali od 0 do 4, biorąc



**Figure 3.** Minimal thickness of medial temporal lobe (axial T1-weighted MR image).  
**Rycina 3.** Pomiar minimalnej szerokości przysiodkowej części płata skroniowego, obraz T1-zależny badania MR, płaszczyzna poprzeczna.

pod uwagę szerokość rogu skroniowego, szczeliny naczyniówkowej oraz wysokość hipokampa; przy czym 0 odpowiada prawidłowemu obrazowi wymienionych struktur (brak cech zaniku), a 4 reprezentuje znaczny zanik (Rycina 4).



**Figure 4.** Scheltens' visual rating scale in assessing MTL atrophy on MR films.  
 A – control group – score 0.  
 B – MCI patient – score 1.  
 C – AD patient – score 3.

**Rycina 4.** Wykorzystanie skali Scheltens'a do oceny zaniku w obrębie MTL w badaniu MR.  
 A – pacjent z grupy kontrolnej – 0 pkt.  
 B – pacjent z MCI – 1 pkt.  
 C – pacjent z AD – 3 pkt.



Należy pamiętać, iż w procesie fizjologicznego starzenia się mózgu, bez towarzyszących zaburzeń funkcji poznawczych, również stwierdza się różny stopień atrofi mózgowia [16]. Rolą neuroradiologa jest rozróżnienie, kiedy stopień ubytku tkanki mózgowej przekracza normę przewidzianą dla wieku oraz czy jego lokalizacja może odpowiadać określonej jednostce chorobowej.

### Badania MR wysokiej rozdzielczości z oceną wolumetryczną

Zgodnie z opisanym przez Braaków [8] charakterystycznym, powtarzalnym topograficznie, rozmieszczeniem zmian neuropatologicznych w poszczególnych stadiach AD, od wielu lat pojawiały się doniesienia, że już we wczesnych fazach choroby Alzheimera widoczne jest zmniejszenie objętości struktur MTL (zwłaszcza hipokampa i kory śródwęczowej), będące odzwierciedleniem stwierdzanych zmian anatomopatologicznych [17–21]. Nowsze publikacje wykazują podobne zmiany – najczęściej jednak o mniejszym nasileniu – u osób z aMCI [22, 23], stąd też pomiary wolumetryczne struktur dolno-przyśrodkowych części płatów skroniowych mają główne znaczenie w diagnostyce osób z zaburzeniami funkcji poznawczych. Zgodnie z wynikami badań autopsyjnych, wolumetryczne badania MR wykazują zmniejszenie wymiarów hipokampa i kory śródwęczowej u osób z MCI, w porównaniu z równowiekową grupą kontrolną bez zaburzeń poznawczych [22, 24–26].

Precyzyjne pomiary planimetryczne i wolumetryczne wymienionych struktur mózgowia umożliwił dynamiczny rozwój oprogramowania służącego do obróbki (*post-processingu*) danych uzyskanych w badaniu MR wysokiej rozdzielczości. Automatycznie sumowane pomiary planimetryczne wybranych obszarów zainteresowania (*ROI – region of interest*) z poszczególnych warstw, po uwzględnieniu odległości pomiędzy nimi, pozwalają oszacować objętość danej struktury mózgowia. Dla wyeliminowania wpływu osobniczych różnic wielkości czaszki uzyskane wartości najczęściej normalizowane są względem tzw. całkowitej objętości wewnątrzczaszkowej [27]. Obecne metody wolumetryczne to z reguły techniki półautomatyczne, w których pomiary z ręcznie zaznaczonych obszarów są automatycznie sumowane przez program wg zadanego algorytmu. Wadą tych metod jest zależność od operatora – wymagają bowiem manualnego wyznaczenia granic ROI – z tego względu w badaniach tak skomplikowanych przestrzennie struktur, jakimi są hipokamp i kora śródwęczowa, wyniki uzyskane w poszczególnych ośrodkach badawczych mogą wykazywać pewne różnice, zależnie od przyjętego lokalnie wzorca granic tych struktur. Poza tym wciąż są to metody bardzo czasochłonne. Nie mniej jednak – w chwili obecnej – umożliwiają one najdokładniejszą ocenę objętości strategicznych dla diagnostyki zaburzeń poznawczych obszarów mózgowia, stąd też znajdują zastosowanie w większości badań klinicznych. Istnieją stosunkowo nieliczne doniesienia o próbach zastosowania w pełni automatycznych metod pomiarowych hipokampa [28].

Szczególnie przydatne w ocenie progresji zaników tkanki mózgowej są metody umożliwiające automatyczne porównanie dwóch kolejnych badań MR u danego pacjenta. Dzięki odpowiedniej komputerowej obróbce oba badania zostają

precyzyjnie „nałożone” jedno na drugie, z następowym odjęciem (subtrakcją) wyjściowego obrazu. Proces ten pozwala uwidocznic obszary (z reguły zaznaczane kolorem), w których doszło do zaniku w okresie pomiędzy badaniami oraz wyliczyć procentowy ubytek tkanki mózgowej. Metoda ta umożliwia detekcję nawet niewielkich zaników tkanki mózgowej, wynoszących zaledwie 0,5% całkowitej objętości mózgu [29, 30].

Z klinicznego punktu widzenia szczególne znaczenie mają obecnie badania, tzw. podłużne (ang. *longitudinal*) z długim okresem obserwacji pacjentów pod kątem pogarszania się sprawności poznawczej, u których sekwencyjnie wykonuje się określone badania obrazowe. W diagnostyce osób z MCI, u których w czasie kilkuletniej obserwacji klinicznej wystąpiła konwersja do AD, w większości dostępnych doniesień wykorzystano w tym celu wolumetryczne techniki MR, pozwalające na ocenę objętości struktur płata skroniowego, zwłaszcza hipokampa i kory śródwęczowej [31–33]. Analiza wyników 80 osób z MCI, obserwowanych średnio przez okres 32,6 m-cy, wykazała, iż u pacjentów z mniejszą objętością hipokampa w badaniu wyjściowym częściej i szybciej występowała deterioracja kliniczna do otępienia [31]. Ponadto w innym badaniu wykazano, iż u zdrowych starszych osób stwierdzenie w badaniu wyjściowym MR zmniejszonej objętości płata skroniowego może wskazywać na początek choroby ok. 6 lat przed kliniczną manifestacją demencji [34].

Analiza porównawcza kolejnych badań MR wykazała u pacjentów z chorobą Alzheimera 2,5-krotnie większy ubytek objętości hipokampa w ciągu roku, w porównaniu do zdrowej populacji [35]. Analogicznie u osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi stwierdzono przy użyciu wolumetrii MR większy tzw. roczny wskaźnik atrofi hipokampa w porównaniu do grupy kontrolnej [36]. Co więcej, biorąc pod uwagę, iż pacjenci z MCI konwertują do AD po różnie długim okresie obserwacji, zbadano związek dynamiki zmian objętości hipokampa z szybkością konwersji do otępienia, stwierdzając wyższą wartość wskaźnika atrofi u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi, u których wystąpiła konwersja do AD, w porównaniu do grupy ze stabilnym MCI [36]. Obecnie przyjmuje się, iż wyjściowy pomiar objętości hipokampa u osób z MCI stanowi ważny wskaźnik ryzyka progresji do AD oraz może być użytecznym markerem wczesnej patologii charakterystycznej dla AD u osób bez zaburzeń funkcji poznawczych, w przedklinicznej fazie choroby. Ponadto zwiększony wskaźnik atrofi przyśrodkowych części płatów skroniowych u osób starszych bez deficytów poznawczych może być markerem konwersji do MCI [37].

Liczne doniesienia potwierdzają silną korelację objętości hipokampa mierzonej – zarówno przyżyciowo jak i pośmiertnie – przy użyciu wolumetrycznych metod MR, ze stopniem ubytku neuronów w obrębie tej struktury układu limbicznego, stwierdzanym w badaniach anatomopatologicznych [38–40]. Szeroko zakrojone badanie NUN-Study, z korelacją wyników uzyskanych z wolumetrii MR z pośmiertną oceną anatomopatologiczną, wykazało, iż pomiary objętości hipokampa mogą być użytecznym markerem dla przyżyciowego wykrywania wczesnej patologii charakteryzującej AD w fazie przedklinicznej [41].



Wiele badań potwierdza zależność nasilenia objawów klinicznych (określanych wynikami testów neuropsychologicznych) ze stopniem atrofi i osób z zaburzeniami funkcji poznawczych [36, 42]. Należy sobie jednak uświadomić, iż brak jest ścisłej korelacji pomiędzy stopniem zaniku i nasileniem objawów klinicznych. Na moment ujawnienia się deficytów w zakresie funkcji poznawczych u indywidualnego pacjenta wpływa bowiem m.in. poziom jego wykształcenia, charakter wykonywanej pracy czy ogólna wcześniejsza aktywność umysłowa. Wymienione czynniki są w stanie kompensować, w różnym stopniu i przez różne długie okresy, ubytek określonych grup neuronów.

### Badania czynnościowe mózgowia

Wraz z rozwojem technik obrazowania wzrosło znaczenie metod radiologicznych w rozpoznawaniu i różnicowaniu przyczyn zaburzeń poznawczych oraz otępienia. W minionych dekadach rola radiologa w procesie diagnostycznym dotkniętych tymi schorzeniami osób ograniczała się najczęściej do wykluczenia wtórnych przyczyn upośledzenia funkcji poznawczych. Rozwój nowych technik obrazowania t.j. obrazowanie czynnościowe rezonansu magnetycznego, spektroskopia MR, PET czy SPECT, umożliwiających wgląd nie tylko w strukturę mózgu, ale także ocenę czynności poszczególnych jego obszarów, aktywności układów neuroprzekątniczych czy lokalnych zaburzeń metabolicznych, otwiera dodatkowe możliwości przed neuroradiologią w zakresie diagnostyki pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych.

### Obrazowanie czynnościowe rezonansu magnetycznego – fMRI

Obrazowanie czynnościowe rezonansu magnetycznego (ang. *Functional Magnetic Resonance Imaging – fMRI*) zwane także mapowaniem ośrodków korowych lub MR zależnym od poziomu utlenowanej krwi (ang. *Blood Oxygenation Level-Dependent MRI – BOLD MRI*), wykorzystuje zjawisko lokalnego wzrostu przepływu krwi w aktywowanych regionach kory mózgowej i zmienne właściwości magnetyczne hemoglobiny, zależne od stopnia jej utlenowania. Wzrost przepływu mózgowego wiąże się ze zwiększonym dopływem tlenu w postaci oksyhemoglobiny, jednakże stwierdzono, iż zużycie tlenu przez aktywne komórki nerwowe nie jest proporcjonalne do jego zwiększonej podaży. W aktywnym obszarze kory następuje więc zmiana stosunku oksyhemoglobiny do deoksyhemoglobiny, na korzyść tej pierwszej, wykazującej właściwości diamagnetyczne. Deoksyhemoglobina, będąca zredukowana formą hemoglobiny, jest paramagnetykiem, stąd też zmiana stosunku stężeń tych dwóch postaci hemoglobiny na korzyść diamagnetyku, powoduje wydłużenie czasu  $T_2$  i lokalny wzrost intensywności sygnału w obrazie  $T_2$ -zależnym, co jest rejestrowane przez aparat MR.

Obrazowanie funkcjonalne MR wymaga odpowiednio dużej rozdzielczości przestrzennej oraz czasowej, z tego też względu przeprowadzane jest w dwóch fazach. Pierwszą fazą stanowi badanie morfologiczne (strukturalne) wysokiej rozdzielczości. Następnie pacjent poddany zostaje stymulacji biernej lub czynnej, powodującej aktywację określonych obszarów kory. Po zakończeniu tej części badania, od uzy-

skanego obrazu czynnościowego odejmowany jest obraz wyjściowy; powstaje w ten sposób mapa ośrodków korowych zaangażowanych w rozwiązanie danego zadania, przedstawiana z reguły za pomocą skali barwnej nałożonej na morfologiczny obraz mózgowia. Poszczególnym kolorom przypisana jest określona intensywność rejestrowanego sygnału, zależna od stopnia wzbudzenia kory.

Badanie czynnościowe rezonansu magnetycznego może zostać przeprowadzone na standardowym aparacie MR po zainstalowaniu odpowiedniego oprogramowania. Ponieważ nie wymaga ono użycia promieniowania jonizującego może być powtarzane u danego pacjenta w krótkich odstępach czasowych.

U pacjentów z wczesną fazą AD stwierdzono w badaniu fMRI aktywację większych obszarów mózgowia, w porównaniu do osób zdrowych, podczas wykonywania zadań angażujących pamięć [43]. Podobne zależności wykazano także u nosicieli genu APOE, stanowiących grupę zwiększonego ryzyka rozwoju choroby Alzheimera oraz u pacjentów z amnestycznym zespołem łagodnych zaburzeń poznawczych [44–46]. Istnieją sugestie, iż wyniki tych badań odzwierciedlają konieczność kompensacji istniejących deficytów pamięci, przez angażowanie większych obszarów kory u pacjentów z istniejącymi zaburzeniami funkcji poznawczych, a także u osób z genetycznie większym prawdopodobieństwem rozwoju tych zaburzeń.

Jednocześnie inni badacze donoszą, iż podczas zadań z zapamiętywaniem nowych informacji u osób z MCI, podobnie jak w AD, stwierdza się zmniejszoną aktywację kory płata skroniowego w porównaniu do równowiekowej populacji osób zdrowych (Rycina 5) [47, 48]. Deficyty te wykazują korelację ze stopniem atrofi zaangażowanych w zadanie obszarów płatów skroniowych.

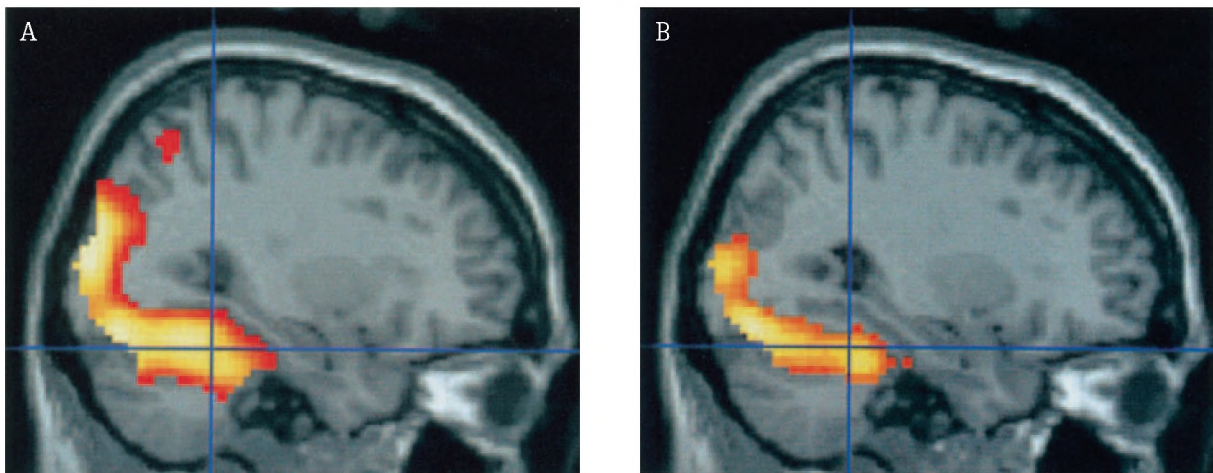
Podobnie jak w przypadku oceny wolumetrycznej, potrzebne są badania podłużne oceniające czułość fMRI w wykrywaniu charakterystycznych zmian aktywacji kory mózgowej przed klinicznym ujawnieniem się deficytów poznawczych u zdrowych starszych osób, u których w późniejszym okresie obserwacji wystąpiła konwersja do MCI lub AD.

### Spektroskopia rezonansu magnetycznego – MRS

Spektroskopia rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonance Spectroscopy – MRS*) jest metodą pozwalającą – w sposób całkowicie nieinwazyjny – na przyżyciową ocenę zaburzeń biochemicznych w określonej objętości badanej tkanki, a także na monitorowanie tych zmian w przebiegu choroby lub jej leczenia. W praktyce klinicznej główne znaczenie ma spektroskopia związków fosforu ( $^{31}\text{P}$ ) oraz protonu ( $^1\text{H}$ ). Ta pierwsza pozwala głównie na ocenę stanu energetycznego komórek, druga z nich – wnosząca szersze informacje dotyczące różnorodnych zaburzeń metabolicznych – znajduje większe zastosowanie kliniczne.

Spektroskopia rezonansu magnetycznego wykorzystuje zdolność poszczególnych cząsteczek chemicznych do specyficznego przesunięcia chemicznego częstotliwości rezonansowej, co umożliwia ich identyfikację, a także – przy odpowied-





**Figure 5.** Functional MRI; activation in the parahippocampal gyrus and visual cortex during visual memory task. **A** – control group. **B** – MCI patient.  
**Rycina 5.** Obszary aktywacji w rejonie zakrętu przyhipokampowego i kory wzrokowej w trakcie wykonywania zadania z zapamiętywaniem obrazów, badanie fMRI. **A** – Grupa kontrolna. **B** – Pacjent z MCI.

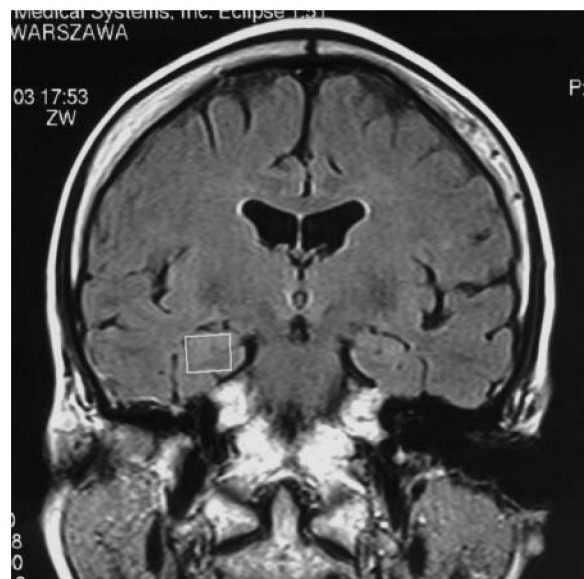
nim oprogramowaniu – ocenę ilościową. Zapis sygnałów w badaniu MRS uzyskuje się w postaci linii spektralnych tworzących widmo spektroskopowe, w którym pozycja piksu określa rodzaj związku chemicznego, a pole powierzchni pod krzywą (pikiem) pozwala na jego szacunkową ocenę ilościową.

Podstawowe znaczenie w diagnostyce spektroskopii MR ma fakt, iż prawidłowe tkanki charakteryzują się stałym obrazem widma protonowego, a zmiany stężenia poszczególnych metabolitów mogą być traktowane jako odzwierciedlenie określonych przemian biochemicznych. Liczne badania cytologiczne i histochemiczne pozwoliły ustalić związek niektórych substancji chemicznych ze ściśle określonymi strukturami wewnątrzkomórkowymi bądź procesami biochemicznymi – zarówno fizjologicznymi, jak i patologicznymi. Źródłem najsilniejszych sygnałów w widmie spektroskopii protonowej MR ( $^1\text{H}$  MRS) prawidłowej tkanki mózgowej są N-acetyloasparaginian (NAA), kreatyna (Cr) oraz cholina (Cho).

Istnieje wiele doniesień oceniających regionalne zaburzenia metaboliczne za pomocą badania  $^1\text{H}$  MRS u osób z AD [49–53], a w ostatnich latach pojawiły się także publikacje o znaczeniu tych badań w MCI. Catani i wsp. dokonywali pomiarów w istocie białej przykomorowej, na wysokości trójkąta komorowego [54]. Kantarci i wsp. [55, 56] przeprowadzili badania w obrębie tylnej części zakrętu obręczy, zarówno u pacjentów z MCI, jak i u osób z AD. Są to jednakże regiony, w którym zmiany anatomopatologiczne, charakterystyczne dla AD, pojawiają się później niż np. w obrębie formacji hipokampa.

Wielu autorów rezygnuje z badania spektroskopowego struktur hipokampa powołując się na ograniczenia techniczne metody, wynikające m.in. z wielkości badanych struktur oraz stosunków topograficznych tej okolicy [57, 58]. Najczęściej wymieniane są: trudności związane z uzyskaniem odpowiedniej jednorodności pola, artefakty z okolic podstawy czaszki czy dyskwalifikujące obniżenie stosunku sygnału do szumu, przy konieczności zmniejszenia objętości VOI (ang. VOI – volume of interest). Istnieją jednak doniesienia literaturowe o możliwościach technicznych

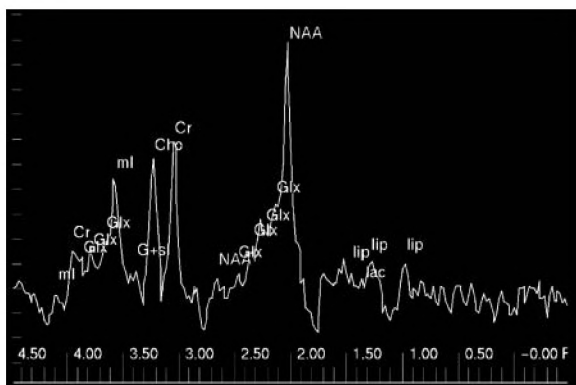
przeprowadzenia takich badań w różnych schorzeniach [59, 60]. Również w materiale własnym uzyskaliśmy zadowalające parametry badania, pozwalające na ocenę spektrum metabolicznego w obrębie formacji hipokampa u pacjentów z MCI oraz w grupie kontrolnej (Rycina 6) [61]. W badanej przez nas populacji osób z rozpoznaniem MCI stwierdziliśmy wyższe średnie wartości stosunku  $\text{mI}/\text{H}_2\text{O}$  w porównaniu do równowiekowej grupy kontrolnej (Rycina 7 i 8). Uzyskane przez nas wyniki pozostają w zgodzie z wcześniejszymi doniesieniami literaturowymi i wydają się potwierdzać związek nieprawidłowego metabolizmu mioinozytolu z rozwojem zaburzeń funkcji poznawczych i ich konwersją do otępienia [54, 55, 62]. Dokładna rola mI



**Figure 6.** Location of VOI for  $^1\text{H}$  MRS examination in anterior part of right hippocampal formation. MR coronal image, FLAIR sequence.

**Rycina 6.** Umiejscowienie VOI do badania  $^1\text{H}$  MRS w przedniej części prawej formacji hipokampa. Przekrój czołowy w sekwencji FLAIR.





**Figure 7.** An example of normal proton MRS spectrum obtained from hippocampal formation in a control subject.

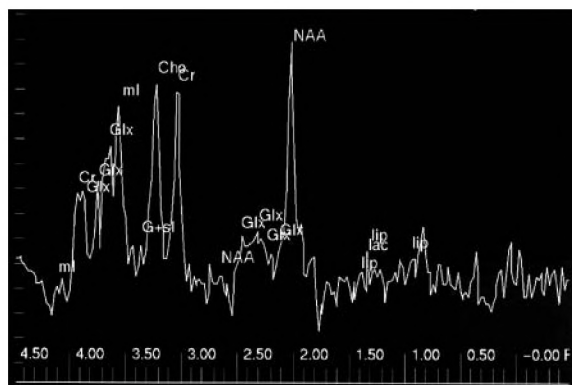
**Rycina 7.** Przykładowe prawidłowe widmo  $^1\text{H}$  MRS z formacji hipokampa u osoby z grupy kontrolnej.

w etiopatogenezie wymienionych schorzeń pozostaje niejasna. Najczęściej podwyższony poziom tego metabolitu w strukturach układu limbicznego u osób z zaburzeniami funkcji poznawczych lub otępieniem wiązany jest z regionalnym nasileniem procesów gliozy. Za teorią tą przemawia występowanie wyraźnie wyższych stężeń mI w komórkach gleju w porównaniu do poziomów stwierdzanych w neuronach, stąd też mioinozytol określany bywa mianem wskaźnika astrocytarnego.

Istnieje także teoria nadmiernego wychwyty komórkowego mioinozytolu u osób zagrożonych wystąpieniem demencji, będąca wynikiem dysfunkcji osmoregulatora Na/mI. Badania dorosłych z zespołem Downa, stanowiących szczególną pod względem klinicznym grupę osób z niemal 100% ryzykiem rozwoju otępienia przypominającego chorobę Alzheimera, wykazały w mózgach tych pacjentów ponad 50% wzrost poziomu mioinozytolu z wiekiem, w porównaniu do zdrowej grupy kontrolnej [63]. Autorzy tłumaczą to zjawisko zwiększoną aktywności transportera sodowo-mioinozytolowego, wynikającą z istnienia w komórkach osób dorosłych z zespołem Downa dodatkowego chromosomu 21, zawierającego gen kodujący białko tego nośnika. Mimo nie do końca jasnej funkcji mioinozytolu w rozwoju otępienia, większość doniesień zgodnie potwierdza, że podwyższenie jego stężenia w strukturach układu limbicznego u osób z amnestycznym MCI i wczesną fazą AD, wyprzedza w czasie wystąpienie zaburzeń poziomu innych związków [62, 64, 65].

Badania spektroskopowe w zakresie tylnej części zakrętu obręczy wykazały, że stosunek mI/Cr jest czynnikiem o największej sile dyskryminacyjnej w różnicowaniu pacjentów z MCI i osób starszych bez zaburzeń poznawczych [64].

Oprócz wzrostu poziomu mioinozytolu, u pacjentów z MCI (podobnie jak w chorobie Alzheimera), inne najczęściej opisywane w literaturze zaburzenia w widmie spektroskopowym dotyczą obniżenia pasma N-acetyloasparginianu oraz zmian stężenia związków cholinowych [57, 62, 66, 67]. N-acetyloasparginian uznawany jest powszechnie za marker neuronalny, jako że występuje prawie wyłącznie w dojrzałych komórkach nerwowych. Związane z wiekiem obniżenie poziomu NAA w mózgowiu oraz w objętych zanikiem strukturach układu nerwowego w przebiegu MCI i AD



**Figure 8.** An example of proton MRS spectrum obtained from hippocampal formation in MCI patient. Elevated peak of myo-inositol and choline and slightly decreased NAA.

**Rycina 8.** Przykładowe widmo  $^1\text{H}$  MRS z formacji hipokampa u osoby z MCI. Ekspresja pasma mioinozytolu i choliny, niewielkie obniżenie pasma NAA.

[54, 65] interpretowane jest zwykle jako efekt zmniejszenia ilości neuronów, a także wyraz ich dysfunkcji. Wykazano odwrotną korelację poziomu tego metabolitu ze stopniem otępienia u osób z AD [68, 69].

Rola choliny w rozwoju otępienia nie jest do końca wyjaśniona i istnieją rozbieżności w piśmiennictwie na temat zmian jej stężenia u osób z dysfunkcją poznawczą. Większość badaczy wykazuje jednakże wzrost poziomu związków cholinowych postępujący z wiekiem, jak i wyższe ich stężenia u osób z AD [69, 70] sugerując, że wyniki te mogą być odzwierciedleniem zarówno samego starzenia się mózgu, jak i patologii związanej z toczącą się chorobą zwyrodnieniową (age and disease effect). W naszym materiale zaobserwowaliśmy także tendencję do wyższych wartości Cho/H<sub>2</sub>O w obrębie formacji hipokampa u osób z MCI [61].

Podłużne badanie z 3-letnim okresem obserwacji 53 pacjentów z aMCI wykazało przydatność  $^1\text{H}$  MRS w prognozowaniu konwersji do choroby Alzheimera na podstawie różnic w stosunku NAA/Cr w korze okolicy potylicznej [71]. Natomiast w innym nowym badaniu Metastasio i wsp. stwierdzili, iż występują statystycznie istotne różnice w wartościach stosunku NAA/Cr w obrębie istoty białej w okolicy trójkąta komorowego pomiędzy grupą osób ze stabilną postacią MCI, a pacjentami wykazującymi konwersję do AD [72].

### Tomografia Emisyjna Pojedynczego Fotonu – SPECT

Badanie tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (ang. *Single Photon Emission Tomography – SPECT*) umożliwia ocenę przepływu mózgowego w poszczególnych rejonach mózgowia. Badanie wykonuje się przy pomocy podawanych dożylnie radiofarmaceutyków, znakowanych najczęściej technetem-99m, rzadziej wykorzystuje się znakowane jodem-123 pochodne amfetaminy lub ksenon-133. Radioznacznik przekracza barierę krew-mózg i gromadzi się w tkance mózgowej w ilości proporcjonalnej do wielkości lokalnego przepływu, emitując jednocześnie kwanty promieniowania gamma. Ocenę rozmieszczenia radioizotopu w mózgowiu wykonuje się za pomocą gamma-kamery, a uzyskany wynik (najczęściej w postaci skali barwnej) poddaje się analizie jakościowej,



półilościowej lub ilościowej. Najpowszechniej stosowana analiza półilościowa obejmuje ocenę międzypółkulowej asymetrii perfuzji mózgowej (za znamienne uznaje się różnice gromadzenia radioznacznika przekraczające 10%) oraz wewnątrzpółkulowych deficytów przepływu krwi (układem odniesienia jest zwykle perfuzja mózdkowa, kory wzrokowej lub też perfuzja mózgu, jako całości).

Obecnie istnieją techniczne możliwości łączenia funkcji SPECT z TK lub MR, z następową fuzją obrazów z obu tych badań, co pozwala na precyzyjną pod względem anatomicznym ocenę regionalnych zaburzeń przepływu mózgowego.

W badaniu SPECT u pacjentów z chorobą Alzheimera stwierdza się redukcję przepływu w tylnej części płatów skroniowych i ciemieniowych. Liczne doniesienia potwierdzają możliwości szerokiego zastosowania SPECT w diagnostyce różnicowej AD, jako że poszczególne postacie otępienia charakteryzują się różnym nasileniem i lokalizacją hypoperfuzji mózgowia [73–75]. Istnieją także próby wykorzystywania tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu w diagnostyce osób zagrożonych wystąpieniem AD (Rycina 9). Celsis i wsp. wykazali hypoperfuzję okolic ciemieniowo-skroniowych w badaniu SPECT z asymetrią prawo-lewą u osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi, przy czym stwierdzone wartości lokalnego przepływu mózgowego były wyższe niż u pacjentów z AD, a niższe w porównaniu z grupą osób starszych bez zaburzeń funkcji poznawczych [76]. Podobne wyniki opublikowała grupa badaczy z Salzburga [77]. Matchar i wsp. wykazali korelację nasilenia deficytów poznawczych z upośledzeniem perfuzji w badaniu SPECT [78]. Johnson i wsp. (2001) potwierdzili regionalne zaburzenia przepływu mózgowego u osób z genem preseniliny 1, stanowiącym czynnik ryzyka rozwoju AD [79].

W badaniu 54 osób z MCI stwierdzono istotną statystycznie niższą perfuzję w korze tylnej części zakrętu obręczy lewej półkuli mózgu w grupie pacjentów, u których nastąpiła konwersja do AD, w porównaniu do osób ze stabilną postacią MCI [80]. Podobne rezultaty na mniejszej ilości pacjentów z MCI opublikowała wcześniej grupa badaczy z Japonii [81].

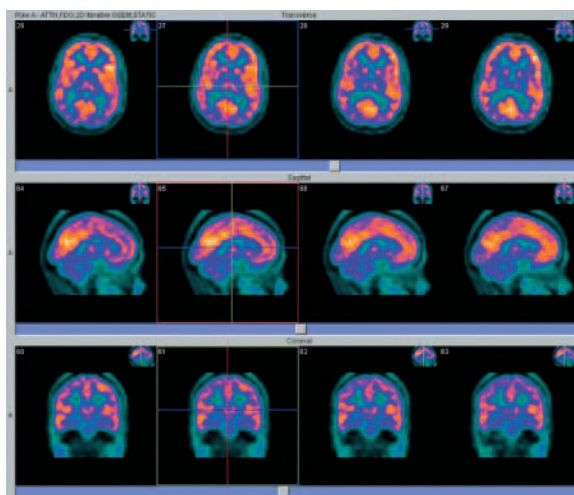
### Pozytronowa Tomografia Emisyjna – PET

Badanie pozytronowej tomografii emisyjnej (ang. *Positron Emission Tomography – PET*) jest metodą wykorzystującą izotopy radioaktywne emitujące pozytrony, czyli dodatnio naładowane antyelektrony. Najczęściej wykorzystywane w technice PET izotopy to  $^{15}\text{O}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$  i  $^{18}\text{F}$ . Są to pozytronowo-radioaktywne odpowiedniki pierwiastków stanowiących zasadniczy budulec żywych organizmów t.j. tlen, węgiel czy azot. Ze względu na rozpowszechnienie wyżej wymienionych atomów w materiałach biologicznych, ich promieniotwórcze izotopy mogą zostać wbudowane w praktycznie nieograniczoną ilość związków chemicznych, które wykazują identyczne właściwości chemiczne oraz podlegają praktycznie takiej samej dystrybucji i przemianom w ustroju jak odpowiadające im substancje nieradioaktywne. Jedyną różnicą polega na tym, iż atomy promieniotwórcze rozpadając się wysyłają fotony gamma o charakterystycznej energii i w ten sposób „sygnalizują” swoją lokalizację w badanym narządzie, co stanowi podstawę do detekcji sygnału w badaniu PET. Odpowiednio przygotowa-

ne znaczniki wykorzystywane są do wizualizacji i mierzenia nasilenia szeregu procesów metabolicznych, a także do badań czynnościowych poszczególnych regionów mózgowia. Umożliwiają one również ocenę układów receptorowych i neuroprekaźników oon. Zmieniająca się po dożylnym podaniu znacznika intensywność promieniowania w tkankach, zależna od lokalnej szybkości wychwytu danego związku, przedstawiana jest zwykle w postaci wielobarwnej mapy, na której poszczególnym kolorom przyporządkowane są określone stężenia radioaktywnego wskaźnika.

Wiele doniesień potwierdza użyteczność tomografii pozytronowej w prognozowaniu konwersji łagodnych zaburzeń poznawczych do otępienia oraz w szacowaniu ryzyka wystąpienia AD u osób z genetycznie zwiększonym prawdopodobieństwem rozwoju tej choroby. Chetelat i wsp. badali przydatność PET w prognozowaniu konwersji MCI do otępienia typu alzheimerowskiego [82]. Pacjenci, u których w okresie 18-miesięcznej obserwacji potwierdzono klinicznie konwersję do AD, wykazywali w badaniu wyjściowym znamienne niższy wychwyt FDG (2-fluoro-2-dezoksyglukoza) w tylnych obszarach skroniowo-ciemieniowych, w porównaniu z pozostałymi osobami z MCI, u których nie wykazano klinicznej deterioracji w trakcie przeprowadzonej półtorarocznej obserwacji. Autorzy badania sugerują, iż znamienne niższy metabolizm glukozy w tylnej części płatów skroniowych i ciemieniowych, stwierdzany w badaniu PET u osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi, może być czułym markerem szybkiej progresji do otępienia typu alzheimerowskiego (Rycina 10).

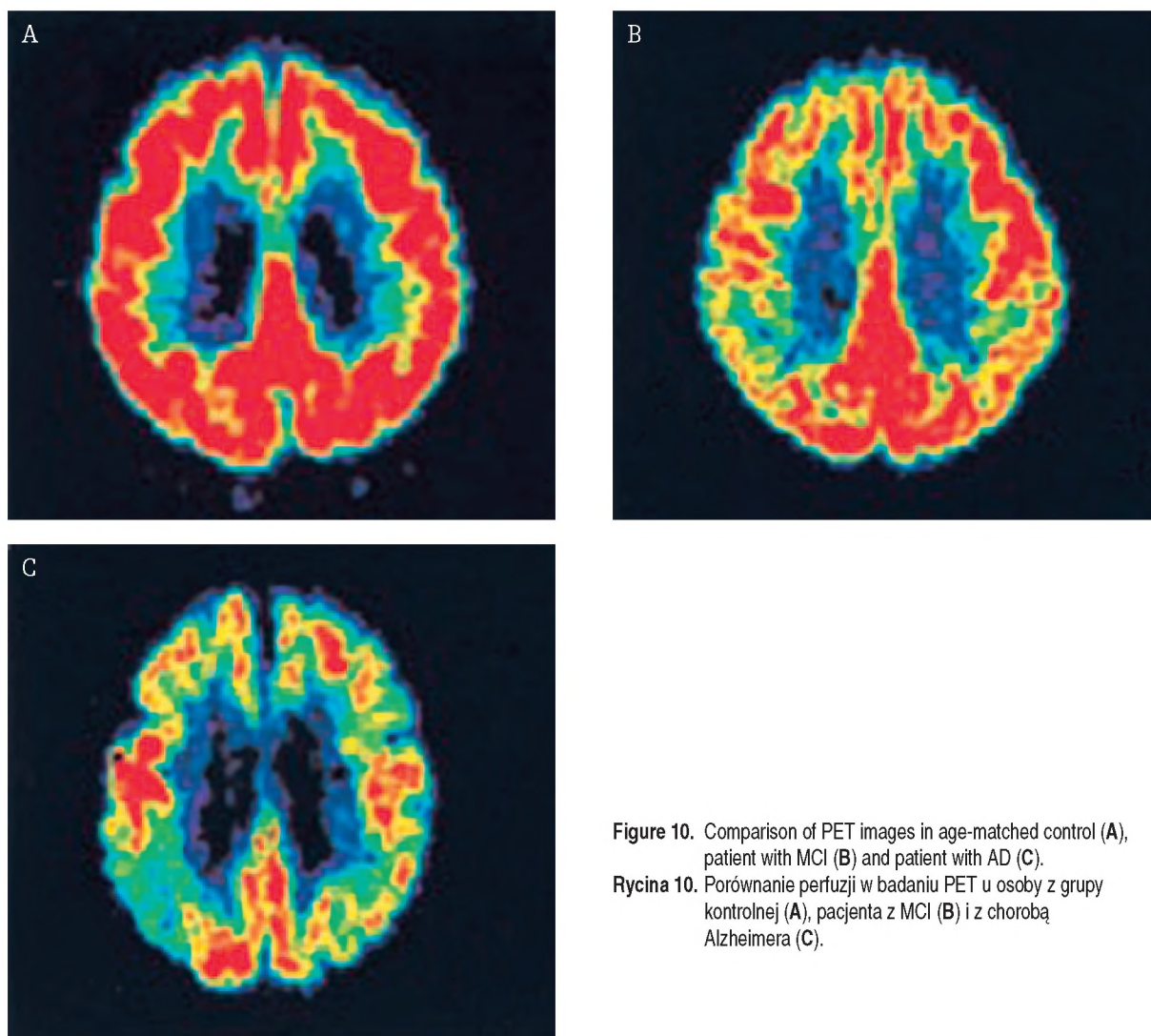
W podobnym badaniu Arnaiz i wsp. stwierdzili znamienne niższy wychwyt glukozy w lewej okolicy skroniowo-ciemieniowej, powyżej poziomu jąder podstawy u osób z MCI, u których obserwowano szybką konwersję do AD, w porównaniu do pozostałych, u których stopień deficytów funkcji poznawczych pozostał stabilny [83].



**Figure 9.**  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT images of MCI patient with clinical conversion in AD during 2 years follow-up, showing marked hypoperfusion in temporal and parietal areas.

**Rycina 9.** Badanie SPECT ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO) u pacjenta z MCI, u którego nastąpiła konwersja do AD w czasie dwuletniej obserwacji klinicznej. Wyraźnie upośledzona perfuzja rejonów skroniowo-ciemieniowych.





**Figure 10.** Comparison of PET images in age-matched control (A), patient with MCI (B) and patient with AD (C).

**Rycina 10.** Porównanie perfuzji w badaniu PET u osoby z grupy kontrolnej (A), pacjenta z MCI (B) i z chorobą Alzheimera (C).

Silverman i wsp. badając dużą grupę pacjentów z MCI wykazali, iż PET wykazuje czułość 95% i specyficzność 79% w prognozowaniu konwersji zaburzeń poznawczych do otępienia [84]. Natomiast de Leon i wsp. dodatkowo wykazali przydatność PET w prognozowaniu wystąpienia MCI u osób starszych nie wykazujących zaburzeń poznawczych w chwili badania [85].

Badanie tomografii pozytonowej pomaga w ocenie podłoża istniejących zaburzeń poznawczych. Stwierdzono, iż praktycznie u wszystkich osób z toczącym się procesem zwyrodnieniowym oun obserwuje się nieprawidłowy wynik PET. Natomiast pacjenci z dysfunkcją poznawczą zależną np. od współistniejących zaburzeń psychiatrycznych, bądź wywołanych ubocznym działaniem leków mają najczęściej prawidłowy obraz w badaniu PET [86, 87].

#### Obrazowanie blaszek amyloidowych

Przełomem w diagnostyce łagodnych zaburzeń poznawczych oraz prognozowaniu konwersji MCI do choroby Alzheimera może okazać się rozwój metod umożliwiających przyżyciowe obrazowanie blaszek amyloidowych w mózgu.

Na razie istnieją doniesienia o pozytywnych wynikach takich badań u osób z AD [88, 89]. Opracowany do badania PET specjalny znacznik (Pittsburgh Compound-B) wiążący się selektywnie z białkiem amyloidu umożliwił przyżyciowe uwidocznienie obszarów mózgu z nasilonymi zmianami zwyrodnieniowymi u osób z AD, podczas gdy w grupie kontrolnej nie obserwowano zwiększonego gromadzenia znacznika.

Istnieją także próby zastosowania badania MR do mikro-obrazowania blaszek amyloidowych w mózgu osób z AD [90]. Stwierdzono, iż w obrębie blaszek amyloidowych występuje znacząco większe niż w zdrowej tkance mózgowej nagromadzenie jonów metali powodujących skrócenie czasu relaksacji T2\*, co daje w rezultacie lokalne obniżenie intensywności sygnału w obrazach T2\*-zależnych MR. Z metodą wiąże się jednak znaczne ograniczenia, jako że ani skrócenie czasu T2\*, ani obecność jonów metali, nie są specyficzne tylko dla blaszek amyloidowych. Ogniska osłabionego sygnału w obrazach MR T2\*-zależnych występować mogą zarówno w prawidłowym mózgowiu, jak i w różnych stanach patologicznych.



Wielkie nadzieje wiąże się z obrazowaniem molekularnym z zastosowaniem środków kontrastowych, selektywnie wiążących się z amyloidem [91]. W fazie doświadczalnej na zwierzętach są także badania wykorzystujące wysokopłowe aparaty MR do obrazowania blaszek amyloidowych znakowanych przy użyciu superparamagnetyków, działających jako sonda molekularna, wiążąca się z proteinami amyloidu [92].

Pamiętać jednak należy, iż blaszki amyloidowe obecne są także u części osób starszych, bez zaburzeń funkcji poznawczych, stąd przydatność kliniczna wymienionych metod wymagać będzie długoterminowych badań porównawczych, oceniających ich czułość i swoistość w monitorowaniu osób z MCI i AD.

## Piśmiennictwo:

- Petersen RC, Smith GE, Waring SC et al. Aging, memory and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 1997; 9: 65-70.
- Winblad B, Palmer K, Kivipelto M et al. Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004; 256: 240-246.
- Kawas C, Gray S, Brookmeyer R et al. *Neurology* 2000; 54: 2072-2077.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC et al. Mild cognitive impairment: clinical characterisation and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-308.
- Ritchie K, Leibovici D, Ledéser B, Touchon J. Sub-clinical cognitive impairment: epidemiology and clinical characteristics. *Comp Psychiatry* 1999; 40: 1-6.
- Kluger A, Gianutsos JG, Golomb J et al. Motor/psychomotor dysfunction in normal aging, mild cognitive decline, and early Alzheimer's disease: diagnostic and differential diagnostic features. *Int Psychogeriatr* 1997; 9: 307-316.
- Reischies FM, Hellweg R. Prediction of deterioration in mild cognitive disorder in old age - neuropsychological and neurochemical parameters of dementia diseases. *Compr Psychiatry* 2000; 41: 66-75.
- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)*, 1991; 82: 239-259.
- Almkvist O, Bäckman L. Detection and staging of early clinical dementia. *Acta Neurol Scand* 1993; 88, 10-15.
- Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 58, 1985-1992.
- Arnaiz E, Blomberg M, Fernaeus S i wsp. Psychometric discrimination of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Alzheimer's Report* 2000; 2, 97-104.
- Frisoni GB, Scheltens Ph, Galuzzi S i in. Neuroimaging tools to rate regional atrophy, subcortical cerebrovascular disease, and regional cerebral blood flow and metabolism: consensus paper of the EADC. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1371-1381.
- Scheltens P, Leys D, Barkhof F et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in probable Alzheimer's disease and normal aging: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 967-972.
- Visser PJ, Verhey FR, Hofman PA i in. Medial temporal lobe atrophy predicts Alzheimer's disease in patients with minor cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 491-7.
- Wahlund LO, Julin P, Johansson SE i in. Visual rating and volumetry of the medial temporal lobe on magnetic resonance imaging in dementia: a comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 630-5.
- Petrella JR, Coleman RE, Doraiswamy PM. Neuroimaging and early diagnosis of Alzheimer disease: A look into the future. *Radiology* 2003; 226: 315-336.
- De Leon MJ, George AE, Golomb J i in. Frequency of hippocampal formation atrophy in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1997; 18(1): 1-11.
- De Leon MJ, George AE, Stylopoulos LA i in. Early marker for Alzheimer's disease: The atrophic hippocampus. *Lancet* 1989; 2(8664): 672-673.
- De Leon MJ, Golomb J, George AE i in. The radiologic prediction of Alzheimer disease: The atrophic hippocampal formation. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993; 14(4): 897-906.
- DeCarli C, Murphy DG, McIntosh AR i in. Discriminant analysis of MRI measures as a method to determine the presence of dementia of the Alzheimer type. *Psychiatry Res* 1995; 57(2): 119-130.
- Bobinski M, de Leon MJ, Convit A i in. MRI of entorhinal cortex in mild Alzheimer's disease [letter]. *Lancet* 1999; 353(9146): 38-40. 93.
- Du AT, Schuff N, Amend D, Laakso MP i in. Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71(4): 441-447.
- Killiany RJ, Hyman BT, Gomez-Isla T i in. MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD. *Neurology* 2002; 58(8): 1188-1196. 94.
- Krasuski JS, Alexander GE, Horwitz B et al. Volumes of medial temporal lobe structures in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Biol Psychiatry* 43: 60-68, 1998.
- Dickerson BC, Goncharova I, Sullivan MP et al. MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 22: 747-754, 2001.
- De Santi S, de Leon MJ, Rusinek H et al. Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiol Aging* 22: 529-539, 2001.
- Whitwell JL, Crum WR, Watt HC i in. Normalization of cerebral volumes by use of intracranial volume: implications for longitudinal quantitative MR imaging. *Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1483-1489.
- Goshe KM, Mortimer JA, Smith CD i in. An automated technique for measuring hippocampal volumes from MR imaging studies. *Am J Neuroradiol*, 2001; 22: 1686-1689.
- Fox NC, Freeborough PA, Rossor MN. Visualisation and quantification of rates of atrophy in Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 348(9020): 94-7.
- Fox NC, Scallan RI, Crum WR, Rossor MN. Correlation between rates of brain atrophy and cognitive decline in AD [see comments]. *Neurology* 1999; 52(8): 1687-1689.
- Jack CR, Petersen RC, Xu Y et al. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 52: 1397-1403, 1999.
- Visser PJ, Scheltens P, Verhey FR et al. Medial temporal lobe atrophy and memory dysfunction as predictors for dementia in subjects with mild cognitive impairment. *J Neurology* 246: 477-485, 1999.
- Killiany RJ, Gomez-Isla T, Moss M et al. Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 47: 430-439, 2000.
- Kaye JA, Swihart T, Howieson D et al. Volume loss of the hippocampus and temporal lobe in healthy elderly persons destined to develop dementia. *Neurology* 48: 1297-1304, 1997.

## Podsumowanie

Postępy ostatnich lat w zrozumieniu molekularnych podstaw choroby Alzheimera otwierają szansę na wprowadzenie w niedalekiej przyszłości skutecznej terapii tej choroby, stąd też kluczowym zagadnieniem staje się udoskonalenie metod wczesnej diagnostyki i znalezienie markerów progresji choroby, zwłaszcza w populacji osób z MCI – szczególnie zagrożonych jej wystąpieniem. Przedstawiony powyżej przegląd metod współczesnej neuroradiologii stosowanych w procesie diagnostycznym osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi, potwierdza szerokie możliwości i uniwersalność tej dyscypliny, która pozwala na obrazowanie struktur, funkcji, a nawet podstaw molekularnych w chorobach zwyrodnieniowych mózgu.



35. Jack CR, Petersen RC, Xu Y et al. Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 51: 993-999, 1998.
36. Jack CR, Petersen RC, Xu Y et al. Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology* 55: 484-489, 2000.
37. Rusinek H, De Santi S, Frid D i in. Regional brain atrophy rate predicts future cognitive decline: 6-year longitudinal MR imaging study of normal aging. *Radiol* 2003; 229: 691-696.
38. Jack CR Jr, Dickson DW, Parisi JE et al. Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in normal aging and dementia. *Neurology* 58: 750-757, 2002.
39. Silbert LC, Quinn JF, Moore MM et al. Changes in premorbid brain volume predict Alzheimer's disease pathology. *Neurology* 61: 487-492, 2003.
40. Bobinski M, de Leon MJ, Wegiel J et al. The histological validation of post mortem magnetic resonance imaging-determined hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 95: 721-725, 2000.
41. Goeschke KM, Mortimer JA, Smith CD, Markesbery WR, Snowden DA. Hippocampal volume as an index of Alzheimer neuropathology. Findings from the Nun Study. *Neurology* 58:1476-1482, 2002.
42. Petersen RC, Jack CR, Jr, Xu YC i in. Memory and MRI-based hippocampal volumes in aging and AD. *Neurology* 2000; 54(3): 581-587.
43. Wagner, A.D., Early Detection of Alzheimer's disease: An fMRI marker for people at risk? *Nature Neuroscience* 2000, 3(10): 973-74.
44. Bookheimer SY, Strojwas MH, Cohen MS, et al. Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine* 2000; 343(7): 450-6.
45. Smith CD, Andersen AH, Kryscio RJ, et al. Altered brain activation in cognitively intact individuals at high risk for Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; 53(7): 1391-6.
46. Dickerson BD, Salat DH, Bates JF i wsp. Medial temporal lobe function and structure in mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2004; 56: 27-35.
47. Rombouts SA, Barkhoff F, Veltman DJ i in. Functional MR imaging in Alzheimer's disease during memory encoding. *Am J Neuroradiol* 2000; 21(10): 1869-75.
48. Machulda MM, Ward HA, Borowski B et al. Comparison of memory fMRI response among Normal, MCI, and Alzheimer's patients. *Neurology* 61: 500-506, 2003.
49. Schuff N, Amend D, Ezekiel F et al: Changes of hippocampal N-acetyl aspartate and volume in Alzheimer's disease. A proton MR spectroscopic imaging and MRI study. *Neurology*, 1997; 49: 1513-1521.
50. Block W, Jessen F et al: Regional N-acetylaspartate reduction in the hippocampus detected with fast proton magnetic resonance spectroscopic imaging in patients with Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, May 2002; 59(5): 828-834.
51. Lazeyras F, Charles HC, Tupler LA et al: Metabolic brain mapping in Alzheimer's disease using proton magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatry Res*, May 1998; 82(2): 95-106.
52. Adalsteinsson E, Sullivan EV, Kleinmans N et al: Longitudinal decline of the neuronal marker N-acetyl aspartate in Alzheimer's disease. *Lancet*, May 2000; 355(9216): 1696-1697.
53. Pfefferbaum A, Adalsteinsson E, Speilman D et al: In vivo brain concentrations of N-acetyl compounds, creatine and choline in Alzheimer's disease. *Arch Gen Psychiatry*, Febr 1999; 56(2): 185-192.
54. Catani M, Cherubini A, Howard R et al: <sup>1</sup>H-MR spectroscopy differentiates mild cognitive impairment from normal brain aging. *Neuroreport*, Aug 2001; 12(11): 2315-2317.
55. Kantarci K, Jack CR, Xu YC et al: Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a <sup>1</sup>H MRS study. *Neurology*, Jul 2000; 55(2): 210-217.
56. Kantarci K, Reynolds G, Petersen RC et al: Proton MR spectroscopy in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: comparison of 1,5 and 3 T. *Am J Neuroradiol*, May 2003; 24(5): 843-9.
57. Kantarci K, Smith GE, Ivnik RJ et al: <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy, cognitive function, and apolipoprotein E genotype in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J International Neuropsychological Society*, 2002; 8: 934-942.
58. Urbanik A: Ocena procesu starzenia się mózgu metodą protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego. Rozprawa habilitacyjna. Wydaw. Dęby Rogalińskie, Kraków 2002.
59. Schuff N, Amend D, Ezekiel F et al: Changes of hippocampal N-acetyl aspartate and volume in Alzheimer's disease. A proton MR spectroscopic imaging and MRI study. *Neurology*, 1997; 49: 1513-1521.
60. Castillo M, Smith JK, Kwok L: Proton MR spectroscopy in patients with acute temporal seizures. *Am J Neuroradiol*, Jan 2001; 22: 152-157.
61. Pawłowska A, Walecki J, Gabryelewicz T i in. N-acetylaspartate, choline and myoinositol concentration changes in 1H MRS of hippocampal formation in patients with mild cognitive impairment - preliminary study. *Pol J Radiol*, 2004; 69(2): 7-15.
62. Chantal S, Labelle M, Bouchard R et al: Correlation of regional proton magnetic resonance spectroscopic metabolic changes with cognitive deficits in mild Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, June 2002; 59(6): 955-962.
63. Huang W, Alexander GE, Daly EM et al: High brain myo-inositol levels in the predementia phase of Alzheimer's disease in adults with Down's syndrome: a 1H MRS study. *Am J Psychiatry*, Dec 1999; 156(12): 1879-1886.
64. Kantarci K, Xu Y-Ch, Shiung MM et al: Comparative diagnostic utility of different MR modalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2002; 14: 198-207.
65. Ross BD, Bluml S, Cowan R: In vivo spectroscopy of human dementia. *Neuroimaging Clin N Am*, 1998; 8: 809-822.
66. Du AT, Schuff N, Amend D, Laakso MP i in. Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71(4): 441-447.
67. Ackl N, Ising M, Schreiber YA i in. hippocampal metabolic abnormalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2005; 384: 23-28.
68. Adalsteinsson E, Sullivan EV, Kleinmans N et al: Longitudinal decline of the neuronal marker N-acetyl aspartate in Alzheimer's disease. *Lancet*, May 2000; 355(9216): 1696-1697.
69. Pfefferbaum A, Adalsteinsson E, Speilman D et al: In vivo brain concentrations of N-acetyl compounds, creatine and choline in Alzheimer's disease. *Arch Gen Psychiatry*, Febr 1999; 56(2): 185-192.
70. Angelie E, Bonmartin A et al: Regional differences and metabolic changes in normal aging of the human brain: proton MR spectroscopic study. *Am J Neuroradiol*, Jan 2001; 22: 119-127.
71. Modrego PJ, Fayed N, Pina M. conversion from mild cognitive impairment to probable Alzheimer's disease predicted by brain MRS. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 667-675.
72. Metastasio A, Rinaldi P, Tarducci R i wsp. Conversion of MCI to dementia: role of proton MRS. *Neurobiol of Aging* 2005 (article in press).
73. Lobotesis K, Fenwick JD, Phipps A i in. Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. *Neurology* 2001; 56: 643-649.
74. Varma AR, Talbot PR, Snowden JS, et al. A 99mTc-HMPAO single-photon emission computed tomography study of Lewy body disease. *Journal of Neurology* 1997; 244(6): 349-59.
75. Miller BL, Ikonte C, Ponton M, et al. A study of the Lund-Manchester research criteria for frontotemporal dementia: clinical and single-photon emission CT correlations. *Neurology* 1997; 48(4): 937-42.
76. Celsis P, Agnèil A, Cardebat D: Age related cognitive decline: a clinical entity? A longitudinal study of cerebral blood flow and memory performance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997; 62: 601-8.
77. Staffen W, Schonauer U, Zauner H i wsp. Brain perfusion SPECT in patients with MCI and AD: comparison of semiquantitative and visual evaluation. *J Neural Transm*. 2005 Jun 15 (on-line).
78. Matchar DB, Kulasingam SL, McCrory DC, et al. Use of Positron Emission Tomography and other neuroimaging techniques in the diagnosis and management of Alzheimer's disease and dementia. Prepared for the Agency for Healthcare Research and Quality. Contract No.290-97-0014, Task Order 7. 14 Dec 2001.
79. Johnson KA, Lopera F, Jones K, et al. Presenilin-1-associated abnormalities in regional cerebral perfusion. *Neurology* 2001; 56(11): 1545-51.
80. Huang Ch, Wahlund LO, Svensson L i wsp. Cingulate cortex hypoperfusion predicts Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. *BMC Neurol*. 2002; 2: 9.



81. Okamura N, Shinkawa M, Arai H i wsp. Prediction of progression in patients with mild cognitive impairment using IMP-SPECT. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 2000; 37(12): 974-8.
82. Chetelat G, Desgranges B, de la Sayette V, et al. Mild cognitive impairment: Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology* 2003; 60(8): 1374-7.
83. Arnaiz E, Jelic V, Almkvist O, et al. Impaired cerebral glucose metabolism and cognitive functioning predict deterioration in mild cognitive impairment. *Neuroreport* 2001; 12(4): 851-5.
84. Silverman DH, Truong CT, Kim SK, et al. Prognostic value of regional cerebral metabolism in patients undergoing dementia evaluation: comparison to a quantifying parameter of subsequent cognitive performance and to prognostic assessment without PET. *Molecular Genetics and Metabolism* 2003; 80: 350-355.
85. De Leon MJ, Convit A, Wolf OT, et al. Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with 2-[(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron-emission tomography (FDG/PET). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2001; 98(19): 10966-71.
86. Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Hanson M i in. FDG PET Imaging in Patients with Pathologically Verified Dementia. *Journal of Nuclear Medicine* 2000; 41(11): 1920-1928.
87. Silverman DH, Gambhir SS, Huang, HW et al. Evaluating early dementia with and without assessment of regional cerebral metabolism by PET: a comparison of predicted costs and benefits. *Journal of Nuclear Medicine* 2002; 43: 253-66.
88. Klunk WE, Engler H, Nordberg A i wsp. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004; 55: 306-319.
89. Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED et al. Localization of neurofibrillary tangles and amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10: 24-34.
90. Benveniste H, Einstein G, Kim KR i wsp. Detection of neuritic plaques in Alzheimer's disease by magnetic resonance microscopy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999; 96: 14079-14084.
91. Poduslo JF, Wengenack TM, Curran GL et al. Molecular targeting of Alzheimer's amyloid plaques for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Neurobiol Dis* 2002; 11: 315-329.
92. Wadghiri YZ, Sigurdsson EM, Sadowski M i in. Detection of Alzheimer's amyloid in transgenic mice using MR microimaging. *Magn Reson Med* 2003; 50: 293-302.